DOI: 10.33667/2078-5631-2023-9-51-56

Роль микробиома в развитии ревматоидного артрита и возможные методы его коррекции

С. С. Спицина[1,2], Р. Ш. Тинаева[2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А. Б. Зборовского», Волгоград
[2]ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

РЕЗЮМЕ
Организм человека густонаселен комменсальными и симбиотическими микроорганизмами, геном и экосистемы которых составляют микробиом, присутствие которого регулирует развитие и функцию иммунной системы человека. Кроме того, комменсальные микроорганизмы влияют и на другие физиологические процессы метаболизма хозяина. В последнее время многие ученые акцентируют внимание на важности микробиома в патогенезе ряда заболеваний, в том числе аутоиммунных. Дисбиоз может неблагоприятно влиять на иммунную систему как локально, так и системно, тем самым предрасполагая к некоторым патологиям, включая ревматоидный артрит (РА), при котором уже на ранних стадиях микробиом отличается от такового у здоровых людей. Целью данного обзора является изучение исследований, связывающих изменения микробиома с аутоиммунными механизмами, участвующими в патогенезе РА, и рассмотрение возможных методов их коррекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *ревматоидный артрит, микробиом, микробиота ротовой полости, микробиота кишечника, микробиота легких, аутоиммунное воспаление.*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Role of microbioma in rheumatoid arthritis and possible methods of its correction

S. S. Spitsina[1,2], R. Sh. Tinaeva[2]

[1]Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology n.a. A. B. Zborovsky, Volgograd, Russia
[2]Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

SUMMARY
The human body is densely populated by commensal and symbiotic microorganisms whose genome and ecosystems constitute the microbiome whose presence regulates the development and function of the human immune system. In addition, commensal microorganisms influence other physiological processes of the host metabolism. Recently, many scientists have emphasized the importance of the microbiome in the pathogenesis of several diseases, including autoimmune diseases. Dysbiosis can adversely affect the immune system both locally and systemically, thereby predisposing to certain pathologies, including rheumatoid arthritis (RA); in which the microbiome already in its early stages differs from that of healthy individuals. The purpose of this review is to examine the studies linking microbiome changes with autoimmune mechanisms involved in the pathogenesis of RA and to consider possible methods of their correction.

KEYWORDS: *rheumatoid arthritis, microbiome, oral microbiota, gut microbiota, lung microbiota, autoimmune inflammation.*

CONFLICT OF INTEREST. *The authors declare no conflict of interest.*

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов, образованием паннуса, прогрессирующим эрозированием и разрушением суставов. РА поражает примерно 1% населения планеты, преимущественно женского пола [1].

Воспаление суставов инициируется и поддерживается сложным взаимодействием ряда клеток – Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, фибробластов, остеокластов [2]. Непрерывная активация иммунных клеток приводит к поддержанию хронического воспаления в суставах и отеку синовиальной оболочки, что клинически проявляется развитием артрита [1, 3]. При прогрессировании процесса происходит эрозирование костной ткани и деградация хряща [2]. Кроме того, системное воспаление может протекать с вовлечением сердечно-сосудистой системы, почек, легочной ткани, нервной системы [4–6]. Хотя до 1990-х годов РА часто приводил к инвалидизации и потери трудоспособности пациентов, современные базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и биологическая терапия улучшили его прогноз.

Считается, что патогенез РА связан с взаимодействием генетических, экологических, метаболических, иммунных и микробных факторов [07]. Как и для других аутоиммунных заболеваний, предполагается, что для его развития требуются два условия: генетическая предрасположенность пациента, приводящая к образованию аутореактивных Т- и В-клеток, и триггер. Таким образом, РА, вероятно, развивается у генетически предрасположенных лиц из-за сочетания генетической изменчивости, эпигенетической модификации и факторов окружающей среды, инициированных случайным событием, например повреждением тканей либо бактериальной или вирусной инфекцией [1]. Сообщалось, что факторы риска развития РА включают также курение, ожирение, воздействие УФ-излучения, половые гормоны, наркотики, изменения в микробиоте кишечника, рта и легких, заболевания пародонта [2, 8].

Роль микробиома в иммунной системе

Иммунная система отвечает за защиту хозяина от вторжения патогенов, играет важную роль в выявлении и уничтожении опухолевых клеток. Наряду с этим она также несет ответственность за то, чтобы отличать собственные клетки от чужеродных с целью избежать иммунных реакций против ткани хозяина. Микробиом человека – это совокупность всех микроорганизмов, состоящих из бактерий, простейших, грибов, вирусов. Эти микроорганизмы вносят свой вклад в общее состояние здоровья человека.

Кожа и кишечник – самые большие органы человеческого организма, подверженные воздействию окружающей среды и, следовательно, различных микробов. В то время как кожа часто рассматривается в качестве первой линии защиты от патогенов, являясь внешней поверхностью, препятствующей проникновению патогенов в кровь, другой менее очевидной, но имеющей большое значение, выступает барьерная функция кишечника. Недавние исследования показали, что микробиота кишечника является не просто «пассивным наблюдателем», но и активно влияет на множество функций организма хозяина, включая циркадные ритмы, пищевые реакции, метаболизм и иммунитет [9, 10]. Микробиота кишечника и ее состав играют решающую роль в созревании иммунной системы человека. Нарушения кишечной микробиоты и взаимодействия между ней и хозяином могут привести к системному распространению комменсальных микроорганизмов, восприимчивости к патогенной инвазии и аномальным иммунным реакциям. Помимо регуляции инфекции и комменсального распространения, микробиом-иммунные взаимодействия вовлечены в различные «неинфекционные» желудочно-кишечные заболевания и системные патологии, такие как ревматоидный артрит, метаболический синдром, злокачественные новообразования [11–13].

Микробиота кишечника стала мощным регулятором метаболизма и иммунной системы хозяина [14]. Недавнее исследование продемонстрировало, что состав микробиоты позволяет прогнозировать эффективность иммунотерапии рака [15]. Авторы предполагают, что акцент на взаимодействиях микробиоты и иммунитета может дать представление о принципах функционирования иммунной системы, облегчая при этом терапию системных заболеваний.

Таким образом, микробиом имеет решающее значение для баланса иммунной системы организма, обеспечивает ее модулирующие функции, такие как регулирование иммунных ответов на антигены.

Микробиом при аутоиммунных заболеваниях

Известно, что Т-хелперные клетки (Th) с различными эффекторными субпопуляциями, включая Th1, Th2, Th17 и регуляторные Т-клетки (Treg), являются важными модуляторами воспаления при аутоиммунных заболеваниях. Общая функциональная способность и поддержание разнообразия микробиома играют важную роль в обеспечении оптимальной регуляции развития этих клеток в иммунной системе.

Таким образом, микробиом человека может быть основным игроком в аутоиммунитете, поскольку потеря иммунной толерантности может быть вызвана изменениями микробного состава [16]. Микроорганизмы могут вызывать иммунный ответ против хозяина, если механизмы толерантности не работают по каким-либо причинам. Rinaldi *et al*. обнаружили, что аутоантитела, направленные против олигоманнанового эпитопа маннана клеточной стенки дрожжей *Saccharomyce cerevisiae (S. cerevisiae)*, повсеместно распространенного комменсального микроорганизма, были обнаружены при нескольких аутоиммунных заболеваниях с различной чувствительностью (например, при РА, системной красной волчанке, антифосфолипидном синдроме) [17]. Также антитела к *S. cerevisiae* являются специфическим серологическим маркером болезни Крона (БК), появляясь до начала этого заболевания в 32% случаев. Кроме того, *S. cerevisiae* используется в качестве адъюванта в вакцинах. Это навело ученых на мысль о гипотетическом риске развития аномальной иммунной активации, которая может быть связана с аутоиммунным синдромом, индуцированным адъювантами [18]. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как БК и язвенный колит (ЯК), представляют собой пример того, как изменение микробиоты кишечника может вызывать заболевание. В 2019 году Marietta *et al*. подчеркнули, что аутоиммунные заболевания, такие как острая ревматическая лихорадка (ОРЛ), анкилозирующий спондилит (АС) и РА, также связаны с изменениями микробиоты кишечника [19].

Роль микробиоты полости рта в патогенезе РА

В то время как большинство исследований были сосредоточены на роли микробиоты кишечника в патогенезе аутоиммунных заболеваний, в частности РА, в настоящее время начали появляться доказательства того, что микробиота полости рта также играет важную роль в аутоиммунном воспалении. Scher *et al*. показали, что заболевания пародонта коррелируют с повышенным риском РА. Наличие периодонтита у этих пациентов коррелировало с уровнем антител к циклическому цитрулиновому пептиду (АЦЦП) в крови и с активностью РА. Было отмечено, что при лечении проявлений периодонтита снижалась активность РА. Эти результаты позволяют предположить, что пародонтальные бактерии связаны с патогенезом РА [20, 21].

Факультативный анаэроб *Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis)*, обитающий в полости рта, является основной причиной воспалительных заболеваний пародонта. Повышенная частота встречаемости аллелей DR 4 у пациентов с периодонтитом и эпидемиологические исследования, предполагающие связь между заболеванием пародонта и РА, указывают на сходство между патогенезом РА и периодонтита [22]. Кроме того, исследования показали, что инфекция *P. gingivalis* положительно коррелирует с выработкой АЦЦП у пациентов с РА [23, 24].

Недавние исследования показали, что инфицирование бактерией *P. gingivalis* может приводить к индукции аутоиммунных реакций посредством цитруллинирования пептидов хозяина [08]. Это нарушение локальной толерантности *P. gingivalis* способствует последующей генерации антител к цитруллиновым белкам [25]. Кроме того, предполагалось, что другие вирусные (вирус *Эпштейна–Барр*) и бактериальные инфекции (*Proteus mirablis, Escherichia coli*) провоцируют развитие РА по механизмам молекулярной мимикрии, обусловленным сходством аминокислотных последовательностей «собственных» антигенов и некоторых бактериальных или вирусных белков [1, 2]. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans (A. actinomycetemcomitans)*, бактерия ротовой полости, недавно

была предложена для связи периодонтита с РА из-за ее способности индуцировать цитруллинированные аутоантигены. Konig *et al*. сообщили, что лейкотоксин-А, продуцируемый *A. actinomycetemcomitans*, вызывает гиперцитруллинирование в нейтрофилах [26]. Кроме того, было обнаружено, что антитела против *A. actinomycetemcomitans* и лейкотоксина-А в высокой степени выявляются у пациентов с РА. Таким образом, пародонтальные бактерии, такие как *P. gingivalis* и *A. actinomycetemcomitans*, могут способствовать выработке аутоантител при РА.

Также бактерии *Prevotella intermedia (P. intermedia)* и *Tannerella forsythia* и высокие титры антител против этих микроорганизмов были обнаружены в сыворотке и синовиальной жидкости больных РА [27].

Микробиота кишечника и РА

Микробиота кишечника является важным фактором в развитии аутоиммунных заболеваний. Учитывая, что некоторые БПВП, обладающие также антимикробным действием, например салазосульфапиридин, эффективны у некоторых пациентов с РА, микробиота кишечника, по-видимому, коррелирует с этим заболеванием.

Alpizar-Rodriguez *et al*. обнаружили у пациентов с доклинической фазой РА большое количество бактерий рода *Prevotella*, включая *P. copri*, в кишечнике, что может свидетельствовать о том, что дисбактериоз предшествует развитию РА [28]. Moreno *et al*. предположили, что *P. copri* может играть ключевую роль в патогенезе РА у пациентов с более низким уровнем генетической предрасположенности, где факторы окружающей среды имеют решающее значение для развития заболевания [29]. Кроме того, Chen *et al*. сообщили, что, по сравнению со здоровой группой контроля, у пациентов с РА наблюдается снижение микробного разнообразия кишечника, что коррелирует с уровнем аутоантител и продолжительностью заболевания [30]. Также дисбактериоз, наблюдаемый у этих больных, частично восстанавливался после лечения БПВП. Например, метотрексат может вызывать увеличение видового разнообразия микробиоты кишечника. Однако некоторые авторы предполагают, что разнообразие микробиома может влиять на эффективность терапии метотрексатом у пациентов с РА. Было показано, что микробиота, богатая *Prevotella*, снижает биосинтез тетрагидрофолата за счет уменьшения пути метаболизма пуринов. По мнению автора, это может иметь терапевтические последствия, поскольку метотрексат, аналог фолиевой кислоты, и ингибитор редуктазы дигидрофолат проявляют фармакологический эффект на один и тот же метаболический путь [31].

Rogier *et al*. сообщают об уменьшении количества *Bacteroidaceae* и увеличении количества *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Desulfovibrinocaceae* во время фазы иммунного запуска артрита в модели коллаген-индуцированного артрита у мышей [32]. Авторы предположили, что изменение кишечной микробиоты во время фазы иммунного прайминга может вызывать воспалительную реакцию в суставах. И наоборот, введение антибиотиков уменьшало тяжесть артрита у мышей. Этот результат обусловлен уменьшением количества бактерий-комменсалов, которые влияют на адаптивный иммунитет и врожденную иммунную систему посредством развития Th17 [33].

Микробиота легких и РА

В нескольких исследованиях была обнаружена корреляция между инфекциями дыхательных путей и ревматическими заболеваниями. Хроническое воспаление слизистой оболочки дыхательных путей может приводить к потере иммунной толерантности, образованию неоантигенов и выработке связанных с РА аутоантител, что увеличивает его последующий риск.

Изменения комменсальных бактерий были обнаружены в нижних дыхательных путях больных РА. Scher *et al*. выявили связь между эрозивным артритом и колонизацией *Pseudonocardia* в легких. Некоторые исследования демонстрируют, что количество *Proteobacteriacea* увеличено у пациентов, пораженных РА [34]. Другие исследования сообщают об уменьшении численности *Actinomyces*, *Prevotella* и *Porphyromonas* в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) у пациентов с РА [31].

Выделяются факторы окружающей среды, которые, предположительно, в сочетании с генетикой способствуют восприимчивости к аутоиммунной патологии. Курение является наиболее известным фактором, который повышает риск как обструктивной болезни легких, так и риск РА. Было показано, что курение увеличивает количество цитруллинированных белков в образцах, полученных при БАЛ. Однако рост АЦЦП в жидкости БАЛ также присутствует и у некурящих пациентов с ранним РА, что позволяет предположить, что курение не является единственной причиной [35].

Другие факторы, такие как загрязнение окружающей среды, также могут стимулировать аутоиммунитет легких и влиять на риск РА [36]. Было показано, что вдыхаемые вещества (кремний, угольная пыль) активируют иммунный ответ [37]. Эти вещества могут увеличивать бактериальную колонизацию легких, что приводит к изменению микробиоты, которое становится фактором, влияющим на аутоиммунитет и способствующим клиническим проявлениям [38]. Считается, что нарушения микробиоты и хроническая инфекция служат стимулами для образования аутоантигенов и последующего синтеза АЦЦП [23]. Таким образом, аллергены играют важную роль как в риске развития бронхиальной астмы и ее обострений, так и в повышении риска РА [39].

Методы модификации микробиома при РА

На основании накопленных сведений о взаимосвязи между специфической для РА кишечной микробиотой и иммунной системой можно предположить, что восстановление эубиоза кишечника может стать перспективным методом лечения РА. Некоторые живые бактерии – кандидаты были проверены на эффективность при лечении РА как в доклинических, так и на начальных этапах клинических исследований. Живые микробные агенты могут быть генетически модифицированы, чтобы иметь лечебные свойства, характерные для конкретного заболевания. Они могут менять микробиоту кишечника, напрямую влияя на иммунную систему [40, 41].

Диета

Диета является основным фактором, определяющим микробный состав в кишечнике. Микробиоту можно изменить, сменив состав пищи. Например, пищевые волокна, также называемые пребиотиками, не перевариваются и не всасываются в верхних отделах кишечника. Однако кишечные

бактерии могут использовать пребиотики в качестве источника энергии и влиять на рост полезных бактерий. При использовании клетчатки бактерии производят метаболиты, которые помогают поддерживать баланс иммунной системы кишечника. Одними из таких бактериальных продуктов являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), такие как бутират, пропионат, ацетат и валерат [42]. Повышенные уровни бутирата усиливают дифференцировку Tregs, которые подавляют воспаление, продуцируя противовоспалительные цитокины и ингибируя пролиферацию эффекторных Т-клеток, и, таким образом, уменьшают воспаление кишечника за счет восстановления иммунного гомеостаза [43, 44]. *Faecalibacterium*, количество которых снижено у пациентов с РА, является одним из преобладающих микроорганизмов, продуцирующих бутират [30].

Средиземноморская диета и ее диетические продукты изучались на предмет их противовоспалительного действия при РА [45, 46]. Увеличение потребления ω-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и мононасыщенных жирных кислот (МНЖК) привело к уменьшению симптомов, связанных с заболеванием – боли, утренней скованности и активности заболевания [47]. Средиземноморская диета увеличивает количество *Bacteroides*, *Prevotella*. В то время как диета может изменять микробиоту кишечника, экспрессия генов различных комменсалов также может быть изменена диетой. В исследовании, проведенном в Италии, пациенты с РА были разделены на категории в зависимости от их диеты – западная (всеядная) и богатая клетчаткой, а также оценивались генетические признаки *P. copri* [48]. В то время как у пациентов на всеядной диете наблюдалась повышенная экспрессия генов, связанных с метаболизмом лекарств и синтезом аминокислот с разветвленной цепью, диета, богатая клетчаткой, была связана с экспрессией генов, участвующих в метаболизме сложных углеводов. Другое исследование показало, что наличие различных полисахаридов и их использование различными видами *Prevotella* может определить преобладание одного вида над другим и его влияние на иммунную систему кишечника [49]. Эти исследования показывают, что микробная модуляция с помощью диеты может быть одним из способов уменьшения симптомов, связанных с РА.

Антибиотики

Лечение антибиотиками может быстро изменить микробиоту кишечника, убивая различные микробные виды, что приведет к уменьшению видового разнообразия. Основываясь на инфекционной этиологии РА и участии некоторых известных патогенов, использование антибиотиков может снизить нагрузку патогенных бактерий, позволяя расти комменсальным. Например, на животной модели лечение гентамицином увеличило количество *Bacteroides* при уменьшении *Prevotella* [50]. Поэтому следует с осторожностью относиться к использованию антибиотиков, так как они могут привести к изменению состава микробиоты [40, 50].

Трансплантация микробиома

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) включает ее трансплантацию от здорового донора больному человеку для восстановления эубиоза у реципиента, тем самым участвуя в лечении основного заболевания. Доказано, что ТФМ является эффективным средством лечения инфекций, вызванных *C. difficile*, путем моделирования микробиоты кишечника у инфицированных пациентов [51–53]. ТФМ увеличивала рост бактерий *Bacteroidetes* и *Firmicutes* и уменьшила количество условно патогенных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* [51]. Однако нет достоверных результатов исследований, которые показали бы ремиссию основного заболевания или появление эубиоза после ТФМ, за исключением применения у молодого пациента с РА, у которого снизились активность заболевания и ревматоидный фактор [54].

Пробиотики

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые помогают восстановить гомеостаз кишечника, облегчая переваривание сложных питательных веществ и производя полезные метаболиты. Они поддерживают здоровую микробиоту кишечника, обеспечивая устойчивость к колонизации патогенов [40, 55].

Различные виды *Lactobacillus (L. rhamnosus, L. casei, L. reuteri, L. acidophilus)* и *Bifidobacterium bifidum* были изучены на предмет их способности влиять на РА в рандомизированных контролируемых исследованиях [56–59]. Применение *L. casei* в исследовании пациентов с РА показало значительное снижение С-реактивного белка (СРБ). Другие исследователи описали синергетический эффект БПВП и пробиотиков в купировании симптомов артрита [60, 61]. Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование *Bacillus coagulans* у 45 пациентов с РА показало уменьшение болевого синдрома и уровня СРБ в основной группе по сравнению с группой плацебо [62]. Недостатком традиционных пробиотиков является то, что ответ носит временный характер и исчезает при прекращении лечения. Это было подтверждено исследованием на здоровых добровольцах, где добавление пробиотика *L. rhamnosus* показало преходящие изменения в *Lactobacillus* и доли *Bifidobacterium*, которые были потеряны после приостановки лечения [63].

Генно-модифицированные пробиотики (ГМП)

Преимущество ГМП заключается в том, что бактерии можно сконструировать так, чтобы они выполняли определенные задачи в лечении основного заболевания, не теряя пробиотических свойств. Например, недавно некоторые *Lactobacillus* были созданы так, чтобы продуцировать и высвобождать в кишечнике противовоспалительные факторы, среди которых – цитокин интерлейкин-10 (ИЛ-10) [64, 65]. Другим примером является *Bacteroides ovatus*, который был адаптирован для синтеза и секреции интерлейкина-2 (ИЛ-2), индуцирующего регуляцию Т-клеток, фактора роста кератиноцитов-2, способствующего эпителизации при ВЗК, и трансформирующего фактора роста-β1, активирующего ангиогенез [66, 67]. При использовании ГМП возникают ряд проблем, поскольку их эффективность может варьировать у разных людей, могут быть побочные эффекты, требующие изучения и контроля.

Пробиотики нового поколения

Считается, что облигатные анаэробы, находящиеся преимущественно в толстой кишке, более иммунологически активны в поддержании гомеостаза кишечника [40, 68].

Есть несколько анаэробных бактерий, которые продемонстрировали снижение воспаления при аутоиммунных заболеваниях в доклинических исследованиях, а также на начальных этапах испытаний на людях. Эти бактерии, называемые пробиотиками нового поколения, или бактериальными терапевтическими средствами нового поколения, демонстрируют потенциальный эффект в снижении тяжести симптомов основного аутоиммунного заболевания.

Akkermansia muciniphila является одной из бактерий, которые связаны с артритом [69]. Это разрушающая муцин бактерия, присутствующая в здоровом кишечнике человека. Толщина слоя слизи на эпителии кишечника напрямую связана с обилием бактерий, разлагающих муцин: его деградация стимулирует эпителиальные клетки производить адекватный уровень слизи для поддержания эпителия кишечника в здоровом состоянии [70–72]. При использовании муцина *A. muciniphila* производит высокие уровни метаболитов, таких как КЦЖК, которые, в свою очередь, влияют на рост других комменсальных бактерий [73]. Исследования на животных показали, что снижение доли бактерий, разлагающих слизь, увеличивает проницаемость кишечника [71]. Клинические исследования с *A. muciniphila* не показали каких-либо побочных эффектов [71, 74]. Лечение с применением *A. muciniphila* способствует восстановлению эубиоза [75]. Возможно, увеличение *Akkermansia* связано с улучшением исхода у пациентов с РА, получающих БПВП, такие как гидроксихлорохин [76].

F. prausnitzii является наиболее распространенной анаэробной бактерией в здоровом кишечнике человека, но у пациентов с РА и другими аутоиммунными заболеваниями ее содержание снижается [68, 77]. Кроме того, эта бактерия является крупнейшим производителем бутирата в кишечнике. Бутират индуцирует выработку противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) [78, 79]. Также *F. prausnitzii* взаимодействует с эпителием кишечника, индуцируя выработку муцина [80, 81]. Таким образом, *F. prausnitzii* может быть биомаркером здорового кишечника и наиболее перспективным в лечении аутоиммунных и метаболических нарушений. Исследования показывают, что эта бактерия безопасна и проявляет широкую метаболическую и иммунную активность в кишечнике при лечении таких заболеваний, как ВЗК и диабет [40, 81].

Еще одна интересная бактерия для изучения влияния на РА – это *Prevotella histicola*. *Prevotella* присутствует в микробиоме полости рта, легких и кишечника [40]. Интересно, что в то время как один вид представителей *Prevotella*, *P. copri*, способствует развитию РА, другой вид, *P. histicola*, обладает полезными характеристиками, снижающими активность заболевания в моделях артрита у животных [19, 40, 82]. Некоторые исследования поддерживают интерес к *Prevotella*, поскольку у пациентов с РА, получавших лечение метотрексатом, наблюдается более высокая частота некоторых видов *Prevotella* [80, 83, 84].

Основываясь на недавних доклинических исследованиях, *P. histicola* демонстрирует многообещающую терапевтическую способность при РА, целиакии и рассеянном склерозе [19, 40, 76]. Balakrishnan *et al*. продемонстрировали, что *P. histicola* колонизирует преимущественно двенадцатиперстную кишку и меняет микробиоту с частичным восстановлением эубиоза. *P. histicola* является перспективным пробиотиком нового поколения, который сможет использоваться для лечения пациентов с РА. Однако безопасность и другие клинические аспекты этой бактерии необходимо еще проверить в клинических исследованиях.

Заключение

Анализ проведенных исследований выявил существенную роль нарушений микробиома у больных аутоиммунной патологией, включая РА, взаимосвязь между определенными видами микроорганизмов и заболеваниями. Эти результаты дают возможность рассматривать микробиоту как предиктор развития патологии, что может быть использовано как для ранней диагностики на доклинических стадиях заболевания, так и профилактики его развития. Также накапливается опыт создания и применения ГМП, пробиотиков нового поколения не только для достижения эубиоза, но и с целью оказания противовоспалительного эффекта в лечении РА, что может быть применено в рамках индивидуального подхода в терапии. Однако на данный момент отсутствуют клинические исследования, достоверно подтверждающие их эффективность и безопасность в лечении. Таким образом, необходимо продолжить изучение связей микробиома с аутоиммунитетом, возможности применения микроорганизмов для профилактики и лечения РА.

Список литературы / References

1. *Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, Kavanaugh A, McInnes IB, Solomon DH, Strand V, Yamamoto K. Rheumatoid arthritis. Nat Rev Dis Primers. 2018 Feb 8; 4: 18001. https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.1*
2. *Aletaha D, Ramiro S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. JAMA. 2018; 320: 1360–1372.*
3. *Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2010 Sep 25; 376 (9746): 1094–108. https://doi.org/10.1016/S0140–6736(10)60826–4*
4. *Weyand CM, Goronzy JJ. The immunology of rheumatoid arthritis. Nat Immunol. 2021 Jan; 22 (1): 10–18. https://doi.org/10.1038/s41590–020–00816-x*
5. *Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M, Tausche AK, Gerritsen M, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: Rheumatoid arthritis and gout. Lancet Rheumatol. 2021 Jan; 3 (1): e58–e70. https://doi.org/10.1016/S2665–9913(20)30221–6*
6. *Nerurkar L, Siebert S, McInnes IB, Cavanagh J. Rheumatoid arthritis and depression: An inflammatory perspective. Lancet Psychiatry. 2019 Feb; 6 (2): 164–173. https://doi.org/10.1016/S2215–0366(18)30255–4*
7. *Plant D, Wilson AG, Barton A. Genetic and epigenetic predictors of responsiveness to treatment in RA. Nat Rev Rheumatol. 2014; 10 (6): 329–337. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.16*
8. *Littlejohn EA, Monrad S. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. Prim. Care: Clin. Off. Pr. 2018; 45: 237–255. https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.02.010*
9. *Hacquard S, et al. Microbiota and host nutrition across plant and animal kingdoms. Cell Host Microbe. 2015; 17: 603–616. https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.009*
10. *Lynch JB, Hsiao EY. Microbiomes as sources of emergent host phenotypes. Science. 2019; 365: 1405–1409. https://doi.org/10.1126/science.aay0240*
11. *Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, Reuben A, Wargo JA. The influence of the gut microbiome on cancer, immunity, and cancer immunotherapy. Cancer Cell. 2018; 33: 570–580. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.015*
12. *Maeda Y, Takeda K. Host-microbiota interactions in rheumatoid arthritis. Exp. Mol. Med. 2019; 51: 1–6. https://doi.org/10.1038/s12276–019–0283–6*
13. *Main BS, Minter MR. Microbial immuno-communication in neurodegenerative diseases. Front. Neurosci. 2017; 11: 151. https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00151*
14. *Kundu P, Blacher E, Elinav E, Pettersson S. Our Gut Microbiome: The Evolving Inner Self. Cell. 2017; 171 (7): 1481–1493. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.024*
15. *Helmink BA, Khan MAW, Hermann A, Gopalakrishnan V, Wargo JA. The microbiome, cancer, and cancer therapy. Nat Med. 2019; 25 (3): 377–388. https://doi.org/10.1038/s41591–019–0377–7*
16. *Samriz O, Mizrahi H, Werbner M, Shoenfeld Y, Avni O, Koren O. Microbiota at the crossroads of autoimmunity. Autoimmun Revi. 2016; 15: 859–869. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.012*
17. *Rinaldi M, Perricone R, Blank M, Perricone C, Shoenfeld Y. Anti-Saccharomyces cerevisiae autoantibodies in autoimmune diseases: from bread baking to autoimmunity. Clin Rev Allerg Immunol. 2013; 45: 152–161. https://doi.org/10.1007/s12016–012–8344–9*
18. *Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. ASIA – autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. J Autoimmun. 2011; 36: 4–8. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2010.07.003*
19. *Marietta E, Horwath I, Balakrishnan B, Taneja V. Role of the intestinal microbiome in autoimmune diseases and its use in treatments. Cell Immunol. 2019; 339: 50–58. https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.10.005*
20. *Dissick A, Redman RS, Jones M, Rangan BV, Reimold A, Griffiths GR, Mikuls TR, Amdur RL, Richards JS, Kerr GS. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: A pilot study. J Periodontol. 2010; 81 (2): 223–230. https://doi.org/10.1902/jop.2009.090309*
21. *Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, Askari A. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. J Periodontol. 2009; 80 (4): 535–540.*
22. *Farquharson D, Butcher JP, Culshaw S. Periodontitis, porphyromonas, and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Mucosal Immunol. 2012; 5: 112–120. https://doi.org/10.1038/mi.2011.66*
23. *Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW, Markt J, McGowan D, Kerr GS, Redman RS, Reimold A, Griffiths G, Beatty M, Gonzalez SM, Bergman DA, Hamilton BC 3rd, Erickson AR, Sokolove J, Robinson WH, Walker C, Chandad F, O'Dell JR. Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014; 66 (5): 1090–1100. https://doi.org/10.1002/art.38348.*

24. *Quirke AM, Lugli EB, Wegner N, Hamilton BC, Charles P, Chowdhury M, Ytterberg AJ, Zubarev RA, Potempa J, Culshaw S, Guo Y, Fisher BA, Thiele G, Mikuls TR, Venables PJ. Heightened immune response to autocitrullinated Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2014; 73 (1): 263–269. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012–202726*
25. *Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen K-A, Lundberg K, Kinloch AJ, Culshaw S, Potempa J, Venables PJ. Peptidylarginine deiminase from Porphyromonas gingivalis citrullinates human fibrinogen and α-enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2010; 62: 2662–2672. https://doi.org/10.1002/art.27552*
26. *Konig MF, Abusleme L, Reinholdt J, Palmer RJ, Teles RP, Sampson K, Rosen A, Nigrovic PA, Sokolove J, Giles JT, Moutsopoulos NM, Andrade F. Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. Sci Transl Med. 2016; 8 (369). https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaj1921*
27. *Caminer AC, Haberman R, Scher JU. Human microbiome, infections, and rheumatic disease. Clin Rheumatol. 2017; 36: 2645–2653. https://doi.org/10.1007/s10067–017–3875–3.*
28. *Alpizar-Rodriguez D, Lesker TR, Gronow A, Gilbert B, Raemy E, Lamacchia C, Gabay C, Finckh A, Strowig T. Prevotella copri in individuals at risk for rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2019; 78 (5): 590–593. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018–214514*
29. *Moreno J, et al. Prevotella copri and the microbial pathogenesis of rheumatoid arthritis. Reumatol Clin. 2015; 11: 61–63. https://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.11.001*
30. *Chen J, Wright K, Davis JM, Jeraldo P, Marietta EV, Murray J, Nelson H, Matteson EL, Taneja V. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. Genome Med. 2016; 8 (1): 43. https://doi.org/10.1186/s13073–016–0299–7*
31. *Scher JU, Joshua V, Artacho A, et al. The lung microbiota in early rheumatoid arthritis and autoimmunity. Microbiome. 2016; 4 (1): 60. https://doi.org/10.1186/s40168–016–0206-x*
32. *Rogier R, Evans-Marin H, Manasson J, et al. Alteration of the intestinal microbiome characterizes preclinical inflammatory arthritis in mice and its modulation attenuates established arthritis. Sci Rep. 2017; 7 (1): 15613. https://doi.org/10.1038/s41598–017–15802-x*
33. *Ericsson AC, Hagan CE, Davis DJ, Franklin CL. Segmented filamentous bacteria: commensal microbes with potential effects on research the immune. Comp Med. 2014; 64: 90–98.*
34. *Willis VC, Demoruelle MK, Derber LA. Sputum autoantibodies in patients with established rheumatoid arthritis and subjects at risk of future clinically apparent disease. Arthritis Rheum. 2013; 65: 2545–2554. https://doi.org/10.1002/art.38066*
35. *Reynisdottir G, Karimi R, Joshua V et al. Structural changes and antibody enrichment in the lungs are early features of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014; 66 (1): 31–39. https://doi.org/10.1002/art.38201*
36. *Hart JE, Kallberg H, Laden F et al. Ambient air pollution exposures and risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study. Ann Rheum Dis. 2013; 72 (6): 888–894. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012–201587*
37. *Amson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. J Autoimmun. 2010; 34 (3): 258–265. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.12.003*
38. *Catrina AI, Deane KD, Scher JU. Gene, environment, microbiome and mucosal immune tolerance in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2016; 55 (3): 391–402. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu469*
39. *Kronzer VL, Crowson CS, Sparks JA, Vassallo R, Davis JM 3rd. Investigating Asthma, Allergic Disease, Passive Smoke Exposure, and Risk of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2019; 71 (8): 1217–1224. https://doi.org/10.1002/art.40858*
40. *Balakrishnan B, Selvaraju V, Chen J, et al. Ethnic variability associating gut and oral microbiome with obesity in children. Gut Microbes. 2021; 13 (1): 1–15. https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1882926*
41. *Brandl C, Bucci L, Schett G, Zaiss MM (2021) Crossing the barriers: revisiting the gut feeling in rheumatoid arthritis. Eur J Immunol 51: 798–810.*
42. *Park J, Kim M, Kang SG, et al. Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway. Mucosal Immunol. 2015; 8 (1): 80–93. https://doi.org/10.1038/mi.2014.44*
43. *Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells [published correction appears in Nature. 2014 Feb 13; 506 (7487): 254]. Nature. 2013; 504 (7480): 446–450. https://doi.org/10.1038/nature12721*
44. *Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J Nutr. 1995; 125 (6): 1401–1412. https://doi.org/10.1093/jn/125.6.1401*
45. *Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015; 12 (5): 303–310. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.47*
46. *Dourado E, Ferro M, Sousa Guerreiro C, Fonseca JE. Diet as a Modulator of Intestinal Microbiota in Rheumatoid Arthritis. Nutrients. 2020; 12 (11): 3504. https://doi.org/10.3390/nu12113504*
47. *De Filippis F, Pasolli E, Tett A, et al. Distinct Genetic and Functional Traits of Human Intestinal Prevotella copri Strains Are Associated with Different Habitual Diets. Cell Host Microbe. 2019; 25 (3): 444–453. e3. https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.004*
48. *Gálvez EJC, Iljazovic A, Amend L, et al. Distinct Polysaccharide Utilization Determines Interspecies Competition between Intestinal Prevotella spp. Cell Host Microbe. 2020; 28 (6): 838–852. e6. https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.09.012*
49. *Zhao Y, Wu J, Li JV, Zhou NY, Tang H, Wang Y. Gut microbiota composition modifies fecal metabolic profiles in mice. J Proteome Res. 2013; 12 (6): 2987–2999. https://doi.org/10.1021/pr400263n*
50. *Weingarden A, González A, Vázquez-Baeza Y, et al. Dynamic changes in short- and long-term bacterial composition following fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection. Microbiome. 2015; 3: 10. https://doi.org/10.1186/s40168–015–0070–0.*
51. *Xu MQ, Cao HL, Wang WQ, et al. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. World J Gastroenterol. 2015; 21 (1): 102–111. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i1.102*
52. *Lee CH, Steiner T, Petrof EO, et al. Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients with Recurrent Clostridium difficile Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016; 315 (2): 142–149. https://doi.org/10.1001/jama.2015.18098*
53. *Zeng J, Peng L, Zheng W, et al. Fecal microbiota transplantation for rheumatoid arthritis: A case report. Clin Case Rep. 2020; 9 (2): 906–909. https://doi.org/10.1002/ccr3.3677*
54. *de Oliveira GLV, Leite AZ, Higuchi BS, Gonzaga MI, Mariano VS. Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases. Immunology. 2017; 152 (1): 1–12. https://doi.org/10.1111/imm.12765*
55. *Pineda MD, Thompson SF, Summers K, De Leon F, Pope J, Reid G. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active rheumatoid arthritis. Med Sci Monit 17: CR347–CR354.*
56. *Hatakka K, Martio J, Korpela M, et al. Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis – a pilot study. Scand J Rheumatol. 2003; 32 (4): 211–215. https://doi.org/10.1080/03009740310003695*
57. *Vaghef-Mehrabany E, Alipour B, Homayouni-Rad A, Sharif SK, Asghari-Jafarabadi M, Zavvari S. Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis. Nutrition. 2014; 30 (4): 430–435. https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.09.007*
58. *Zamani B, Golkar HR, Farshbaf S, et al. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Int J Rheum Dis. 2016; 19 (9): 869–879. https://doi.org/10.1111/1756–185X.12888*
59. *Alipour B, Homayouni-Rad A, Vaghef-Mehrabany E, et al. Effects of Lactobacillus casei supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: A randomized double-blind clinical trial. Int J Rheum Dis. 2014; 17 (5): 519–527. https://doi.org/10.1111/1756–185X.12333*
60. *Ferro M, Charneca S, Dourado E, Guerreiro CS, Fonseca JE. Probiotic Supplementation for Rheumatoid Arthritis: A Promising Adjuvant Therapy in the Gut Microbiome Era. Front Pharmacol. 2021; 12: 711788. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.711788*
61. *Mandel DR, Eichas K, Holmes J. Bacillus coagulans: A viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial. BMC Complement Altern Med. 2010; 10: 1. https://doi.org/10.1186/1472–6882–10–1*
62. *Tannock GW, Munro K, Harmsen HJ, Welling GW, Smart J, Gopal PK. Analysis of the fecal microflora of human subjects consuming a probiotic product containing Lactobacillus rhamnosus DR20. Appl Environ Microbiol. 2000; 66 (6): 2578–2588. https://doi.org/10.1128/AEM.66.6.2578–2588.2000*
63. *Steidler L, Hans W, Schotte L, et al. Treatment of murine colitis by Lactococcus lactis secreting interleukin-10. Science. 2000; 289 (5483): 1352–1355. https://doi.org/10.1126/science.289.5483.1352*
64. *Robert S, Steidler L. Recombinant Lactococcus lactis can make the difference in antigen-specific immune tolerance induction, the Type 1 Diabetes case. Microb Cell Fact. 2014; 13 Suppl 1 (Suppl 1): S11. https://doi.org/10.1186/1475–2859–13-S1-S11*
65. *Farrar MD, Whitehead TR, Lan J, et al. Engineering of the gut commensal bacterium Bacteroides ovatus to produce and secrete biologically active murine interleukin-2 in response to xylan. J Appl Microbiol. 2005; 98 (5): 1191–1197. https://doi.org/10.1111/j.1365–2672.2005.02565.x*
66. *Hamady ZZ, Scott N, Farrar MD, et al. Treatment of colitis with a commensal gut bacterium engineered to secrete human TGF-β1 under the control of dietary xylan 1. Inflamm Bowel Dis. 2011; 17 (9): 1925–1935. https://doi.org/10.1002/ibd.21565*
67. *Maier E, Anderson RC, Roy NC (2015) Understanding how commensal obligate anaerobic bacteria regulate immune functions in the large intestine. Nutrients 7: 45–73.*
68. *Shi N, Zhang SY, Silverman G, Li MT, Cai J, Niu HT. Protective effect of hydroxychloroquine on rheumatoid arthritis-associated atherosclerosis. Animal Mod Exp Med 2: 98–106.*
69. *Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. Proc Natl Acad Sci USA. 2013; 110 (22): 9066–9071. https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110*
70. *Derrien M, Belzer C, de Vos WM. Akkermansia muciniphila and its role in regulating host functions. Microb Pathog. 2017; 106: 171–181. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.02.005*
71. *Hänninen A, Toivonen R, Pöysti S, et al. Akkermansia muciniphila induces gut microbiota remodelling and controls islet autoimmunity in NOD mice. Gut. 2018; 67 (8): 1445–1453. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017–314508*
72. *Mccarville JL, Caminero A, Verdu EF (2016) Novel perspectives on therapeutic modulation of the gut microbiota. Ther Adv Gastroenterol 9: 580–593.*
73. *Depommier C, Everard A, Druart C, et al. Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. Nat Med. 2019; 25 (7): 1096–1103. https://doi.org/10.1038/s41591–019–0495–2*
74. *Gomez-Gallego C, Pohl S, Salminen S, De Vos WM, Kneifel W. Akkermansia muciniphila: a novel functional microbe with probiotic properties. Benefic Microbes 7: 571–584.*
75. *Sayers E, MacGregor A, Carding SR. Drug-microbiota interactions and treatment response: Relevance to rheumatoid arthritis. AIMS Microbiol. 2018; 4 (4): 642–654. https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.4.642*
76. *Martin R, Miquel S, Benevides L, Bridonneau C, Robert V, Hudault S, Chain F, Berteau O, Azevedo V, Chatel JM, Sokol H, Bermudez-Humaran LG, Thomas M, Langella P (2017) Functional characterization of novel Faecalibacterium prausnitzii strains isolated from healthy volunteers: a step forward in the use of F. prausnitzii as a next-generation probiotic. Front Microbiol 8: 226.*
77. *Rossi O, van Berkel LA, Chain F, et al. Faecalibacterium prausnitzii A2–165 has a high capacity to induce IL-10 in human and murine dendritic cells and modulates T cell responses. Sci Rep. 2016; 6: 18507. https://doi.org/10.1038/srep18507*
78. *Zou F, Qiu Y, Huang Y, et al. Effects of short-chain fatty acids in inhibiting HDAC and activating p38 MAPK are critical for promoting B 10 cell generation and function. Cell Death Dis. 2021; 12 (6): 582. https://doi.org/10.1038/s41419–021–03880–9*
79. *Zhang JB, Huang YJ, Yoon JY, Kemmitt J, Wright C, Schneider K, Sphabmixay P, Hernandez-Gordillo V, Holcomb SJ, Bhushan B, Rohatgi G, Benton K, Carpenter D, Kester JC, Eng G, Breault DT, Yilmaz O, Taketani M, Voigt CA, Carrier RL, Trumper DL, Griffith LG. Primary human colonic mucosal barrier crosstalk with super oxygen-sensitive Faecalibacterium prausnitzii in continuous culture. Med (NY) 2: 74–98. e9.*
80. *He XY, Zhao SY, Li Y Faecalibacterium prausnitzii: A next-generation probiotic in gut disease improvement. Can J Infect Dis Med Microbiol 2021: 6666114.*
81. *Pianta A, Arvikar S, Strle K, et al. Evidence of the Immune Relevance of Prevotella copri, a Gut Microbe, in Patients with Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (5): 964–975. https://doi.org/10.1002/art.40003*
82. *Artacho A, Isaac S, Nayak R, et al. The Pretreatment Gut Microbiome Is Associated with Lack of Response to Methotrexate in New-Onset Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2021; 73 (6): 931–942. https://doi.org/10.1002/art.41622*
83. *Gupta VK, Cunningham KY, Hur B, et al. Gut microbial determinants of clinically important improvement in patients with rheumatoid arthritis. Genome Med. 2021; 13 (1): 149. https://doi.org/10.1186/s13073–021–00957–0*

Статья поступила / Received 14.01.23
Получена после рецензирования / Revised 20.01.23
Принята к публикации / Accepted 21.01.23

Сведения об авторах

Спицина Светлана Сергеевна, *м.н.с.*[1]*, ассистент кафедры госпитальной терапии, ВПТ*[2]*. E-mail: ssspitsina@mail.ru. ORCID: 0000–0001–5127–611X*

Тинаева Риана Шамильевна, *студент*[2]*. ORCID: 0000–0003–1296–9073*

[1]*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А. Б. Зборовского», Волгоград*
[2]*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград*

Автор для переписки: *Спицина Светлана Сергеевна. E-mail: ssspitsina@mail.ru*

About authors

Spitsina Svetlana S., *junior researcher*[1]*, assistant at Dept of Hospital Therapy, MFT*[2]*. E-mail: ssspitsina@mail.ru. ORCID: 0000–0001–5127–611X*

Tinaeva Riana Sh., *student*[2]*. ORCID: 0000–0003–1296–9073*

[1]*Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology n.a. A. B. Zborovsky, Volgograd, Russia*
[2]*Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia*

Corresponding author: *Spitsina Svetlana S. E-mail: ssspitsina@mail.ru*

Для цитирования: Спицина С. С., Тинаева Р. Ш. Роль микробиома в развитии ревматоидного артрита и возможные методы его коррекции. *Медицинский алфавит.* 2023; (9): 51–56. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-9-51-56.

For citation: Spitsina S. S., Tinaeva R. Sh. Role of microbioma in rheumatoid arthritis and possible methods of its correction. *Medical alphabet.* 2023; (9): 51–56. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-9-51-56.